

# 急性脊髓损伤的药物治疗进展概况 \*

欧校冉 夏亚一 董海涛 赵琳<sup>△</sup>

(兰州大学第二医院 甘肃 兰州 730000)

**摘要** 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是临床上常见的一种创伤性疾病。随着社会的发展呈现上升的趋势,其来源主要有交通事故、工伤、坠落伤、暴力伤、运动损伤、累积性损伤等。传统的手术治疗是围绕脊柱的骨性结构进行椎管减压、脊柱稳定性的重建,并不能解决瘫痪的主要原因-脊髓损伤问题,预后并不理想。近年来国内外学者都在对SCI进行深入研究,想要找到SCI的根本机制,从而能针对性的研究出能改变SCI患者预后的药物。本文就对脊髓损伤目前的常用治疗药物做一篇综述。

**关键词** 脊髓损伤;神经生长因子;丙戊酸

**中图分类号** R681 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)21-4170-03

## Review of Drug Therapy for Acute Spinal Cord Injury\*

OU Xiao-ran, XIA Ya-yi, DONG Hai-tao, ZHAO Lin<sup>△</sup>

(Lanzhou University Second hospital, Gansu Lanzhou, 730000, China)

**ABSTRACT:** Spinal cord injury (SCI) is a common invasive disease in clinic. With the development of society, its incidence trends to rise, mainly from traffic accidents, injuries incurred while working, fall injuries, violence injuries, sports injuries, cumulative injuries and so on. Traditional operation is centering on the spinal structure to decompress the spinal canal, rebuild the spinal stability, but can not resolve the main cause of paralysis-----spinal cord injury, so the prognosis is not good. In recent years, domestic and foreign scholars are doing further research to find out the internal mechanism of it, in order to work out targeted drugs which can change the prognosis of patients with SCI. In this paper, it is doing a review of commonly used drugs for spinal cord injury treatment.

**Key words:** Spinal cord injury; Nerve growth factor; Valproic acid

**Chinese Library Classification(CLC):** R681 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)21-4170-03

### 前言

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)严重危害这人类的健康,给个人、家庭及社会带来巨大的经济负担,治疗脊髓损伤有着重大意义。SCI根据损伤严重程度的不同可以对患者造成四肢瘫、截瘫、感觉平面、运动平面、神经平面的功能障碍、不完全损伤、完全损伤、仍保留部分功能等,其机制主要有两种即原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤主要是脊柱在受到外力作用下发生骨折移位、脱位,或骨折产生的碎骨片、髓核等对脊髓产生的压迫、撕裂、冲击,从而使脊髓发生不可逆性损伤。继发性损伤是在原发性损伤发生的基础上,由于各种原因引起的脊髓进一步损伤,主要与原发性损伤后的出血、水肿、局部的生理生化改变、微循环障碍、神经元生存的内、外环境发生了变化,如细胞外兴奋性氨基酸浓度升高、自由基、细胞内的钙超载、基因表达异常等原因引起的细胞凋亡等有关。继发性损伤所引起的脊髓损伤很多时候要比原发性损伤严重,为此使用有效的药物来治疗脊髓继发性损伤是十分必要的,这对脊髓损伤的预后有很大影响。根据病情和受伤时间合理选择针对SCI不同环节的药物,可以对脊髓起到一定的保护、修复、促进再生等作用<sup>[1]</sup>。防止脊髓发生进一步损害,保留脊髓功能的相对完整性。因此,国

内外学者在治疗SCI的药物方面做了大量研究,现就现行脊髓损伤的药物治疗进展做一简要综述。

### 1 脊髓损伤的药物治疗进展

#### 1.1 兴奋性氨基酸受体拮抗剂

已经有实验证明发生SCI后,脊髓组织产生的兴奋性氨基酸浓度升高,而高浓度的兴奋性氨基酸的具有毒性效应,可以引起继发性的生理病理变化,对脊髓继发性损伤有重要影响<sup>[2]</sup>,原因是在脊髓损伤后神经系统起主要作用的兴奋性受体的是N-甲基-D天门冬氨酸(NMDA)受体。已有相关实验证明N-甲基-D天门冬氨酸的竞争性受体拮抗剂D-APT和非竞争性受体拮抗剂GK-11、MK801等在实验性脊髓损伤能减轻组织水肿,对脊髓起到保护作用,防止脊髓进一步损害,但由于其升压、抑制呼吸等副作用临床应用受到限制近年来有研究者发现一种 $\alpha$ -氨基轻甲基恶唑-丙酸(AMPA)谷氨酸受体亚型拮抗剂2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl benzo (F)-quinoxaline (NBQX)不仅可以保护线粒体,还能够减轻脂质过氧化,并且相对于NMDA类似物(MK-801)治疗SCI更有效<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 糖皮质激素

甲基泼尼松龙(methylprednisolone, MP)在治疗SCI的继

\* 基金项目:甘肃省技术与开发专项计划项目(0805TCYA007)

作者简介:欧校冉(1986-),男,硕士,主要研究方向:脊髓损伤的药物治疗。E-mail: 340476760@qq.com

<sup>△</sup>通讯作者:赵琳 E-mail: bonezl@qq.com

(收稿日期:2011-12-07 接受日期:2011-12-30)

发性损伤中有重要作用,得到广泛的临床应用。MP 的主要是通过减轻脊髓炎症反应和组织水肿,抑制自由基的生成,抑制细胞凋亡,抑制组织儿茶酚胺的代谢及钙钠的正常跨细胞流动,稳定脊髓白质而发挥作用。目前大多数学者认为 MP 是急性脊髓损伤的标准治疗,比较明确的方案是:大剂量甲基泼尼松龙在伤后 8 小时内应用,首先以 30mg/kg 静脉快速冲击,继之以 5.4mg/(kg·h) 维持 23h;1997 年美国第 3 次全国急性脊髓损伤研究(NASCIS )结果表明<sup>[4]</sup>,患者在损伤 3h 内应用甲基泼尼松龙维持 24h,3-8h 内应用甲基泼尼松龙治疗应维持 48h,这样有助于脊髓功能的恢复。因此对于急性脊髓损伤的患者早期可以给予该治疗方案,而且 MP 的副作用相对较少。

### 1.3 利尿脱水类药物

此类药物主要是排除损伤组织中的细胞外液,减轻脊髓水肿,但对血脑屏障无明显改变,作用效果短暂,主要的脱水药物(1)20%甘露醇静脉给药每次 1-3g/kg,每 4-6 个小时一次,切忌加大剂量。(2)30%尿素 静脉给药 1.0-1.5mg/kg,每 2-3 小时一次,数日后改口服。

### 1.4 神经生长因子(nerve growth factor NGF)

神经生长因子是神经营养因子家族中的一员,广泛存在于神经系统中,它能够促进发育中的交感和感觉神经细胞的分化与成熟,维持神经元的正常功能,促进神经元突起的生长,并对突起向神经纤维的生长有诱导性,对交感和周围感觉神经纤维的发育有重要作用<sup>[5]</sup>。通过刺激 bcl-2 的表达和抑制 bax 蛋白抑制神经细胞的凋亡来保护受损的神经组织<sup>[6]</sup>,其中胶质细胞源性神经生长因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)是近几年来发现的机体产生的具有调节神经细胞生长,分化,凋亡的一类可溶性蛋白质,是目前特异性最强的多巴胺(DA)能神经营养因子,分布于大部分的脊髓组织。在近年来有学者将外源性的神经生长因子如用鼠神经生长因子(金路捷)注射在 SCI 模型中,发现其主要能够通过减轻周围神经的髓鞘肿胀发生率以及降低变性神经纤维的数量等来促进脊髓损伤的恢复,主要用于周围神经病,但由于 NGF 很难通过血脑屏障(blood brain barrier BBB)和血-神经屏障(blood-nerve barrier),因而对中枢神经损伤的效果并不理想。也有文献报道用自制 NGF-脂质体 A 有一定的脑组织靶向性,能够携带 NGF 通过 BBB<sup>[7]</sup>。

### 1.5 一氧化氮合酶(NOS)抑制剂

NO 具有细胞毒性,扩张血管、神经信息传递等作用<sup>[8]</sup>。最近有研究表明 NO 与细胞 DNA 的损伤有密切关系,脊髓损伤后脊髓组织中 NO 浓度升高,一方面能够直接损伤细胞,另一方面通过加重组织水肿,使有髓神经纤维脱髓鞘,神经元坏死。一氧化氮合酶(NOS)抑制剂通过抑制 NOS 合成途径从而降低神经系统内 NO 的浓度来发挥作用。此类药物如亚硝基左旋精氨酸甲酯,将其在蛛网膜下腔适量注射,可减少神经元的死亡,而大剂量则影响 NO 释放,加重组织缺血,致使脊髓进一步损伤。

### 1.6 自由基清除剂和抗氧化类药物

自由基,化学上也称为“游离基”,是含有一个不成对电子的原子团。由于原子形成分子时,化学键中电子必须成对出现,

因此自由基就到处夺取其他物质的一个电子,使自己形成稳定的物质。在化学中,这种现象称为“氧化”。体内的自由基主要是氧自由基,体内活性氧自由基具有一定的功能,比如免疫和信号传导过程。但过多的活性氧自由基就会有破坏行为,导致人体正常细胞和组织的损坏,从而引起多种疾病。脊髓损伤时产生大量的自由基,对脊髓神经细胞产生破坏作用,利用褪黑素(MT)、谷胱甘肽、SOD、维生素 C、E 等可以清除体内多余自由基,减轻其对脊髓神经细胞产生破坏作用。还有研究表明,别嘌呤醇、人参总皂苷二甲亚砷、巴比妥类、山莨菪碱,也均有清除自由基的作用<sup>[9]</sup>。

### 1.7 神经节苷脂(ganglioside, Gg)

Gg 是一种含糖脂的唾液酸,广泛存在于哺乳动物细胞膜上,中枢神经系统中含量很高。其中的 GM-1 在治疗急性脊髓损伤中疗效肯定,其作用机制可能为 GM-1 能够保护细胞膜上的钠钾泵,减少脂质过氧化反应,防止细胞内钙离子堆积,对抗兴奋性氨基酸的毒性作用,调节多种炎性介质来发挥效应进而维持细胞内环境的稳定。也有学者认为 GM-1 对继发性损伤没有太大作用,临床应用并不广泛。

### 1.8 离子通道阻断剂

脊髓损伤中主要涉及的离子通道有钙通道、钠通道、钾通道。脊髓损伤后受损部位的钙离子浓度升高,钙离子超载是细胞死亡的最后共同通路,钙离子通道阻滞剂(Calcium channel blockers)如尼莫地平可以作用于微循环血管系统增加损伤后的脊髓血流,有利于脊髓功能的恢复。也有人将三氟拉嗪(TFP)、CaM 特异受体拮抗剂与肾上腺素联合应用增加脊髓血流,而单独肾上腺素则无此疗效,说明三氟拉嗪对脊髓损伤有一定作用<sup>[10]</sup>。此外钠通道的激活也是脊髓损伤后发生继发性损伤的主要原因。利鲁唑就是一种钠通道阻滞剂,已进行临床试验用于治疗 SCI。

### 1.9 丙戊酸(valproic acid,VPA)

VPA 是一种分子量很小的短链脂肪酸,有快速通过血脑屏障的特性。作为临床抗惊厥抗癫痫一线药物,已经被广泛应用 40 多年,安全性可靠。近几年的动物实验研究还表明大鼠脑组织损伤后,丙戊酸具有保护神经元、降低炎症反应、减少胶质细胞增生等作用<sup>[11]</sup>。有实验表明 VPA 在体外细胞培养中有抗细胞凋亡、促进神经干细胞(NSCs)向神经元分化,抑制 NSCs 向神经胶质细胞分化的作用<sup>[12]</sup>。中枢神经系统损伤后修复之所以失败是因为星形胶质细胞和少突胶质细胞产生的多种神经生长抑制因子,如髓磷脂相关蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG)、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte-myelin glycoprotein, OM gp)和 Nogo-A 等,它们通过与细胞膜上的 NgR1(Nogo66 receptor)复合物结合,激活 RhoA(ras homologue A)信号传导通路来抑制神经轴突生长<sup>[13,14]</sup>,VPA 除了能够抑制 caspase-3 的活性抗细胞凋亡外还能够提高抗凋亡蛋白 Bcl-2(B-cell leukemia-2 的表达。脊髓损伤后神经元不能再生的一个重要原因是胶质瘢痕的形成,研究发现 VPA 还能减少胶质瘢痕的形成,在成年的哺乳动物的中枢神经系统中存在一种内源性神经干细胞(endogenous neural stem cells, NSCs),而且这种细胞已经在大鼠脊髓当中分离出来。如果将神经干细胞

(NSCs) 和 VPA 联合应用于脊髓损伤的修复可以看到移植物和周围宿主脊髓组织之间能建立广泛的神经纤维联系<sup>[15]</sup>。原因可能与 VPA 抑制了因子 -kB(NF-kB)的活性和小胶质细胞的数量、活性及减少炎症反应有关<sup>[16,17]</sup>。VPA 还能通过增加细胞内环磷酸腺苷(AMP)来减少胶质瘢痕的形成<sup>[18]</sup>。还有研究发现,当脊髓损伤和某些特定因素的刺激下,出现增值现象。室管膜细胞在这过程中起重要作用<sup>[19]</sup>。

### 1.10 其他

酶类,如透明质酸酶、胰蛋白酶。中药,如红花注射液、丹参注射液。促红细胞生成素(EPO)、胰岛素、阿片受体拮抗剂、抗脂质过氧化反应剂、血小板活化剂、腺苷对脊髓损伤也有不同程度的作用。

## 2 结语

综上所述,脊髓损伤(spinal cord injury SCI)给患者和社会带来巨大的精神压力和经济负担,严重影响患者及家庭的生活质量,目前单一的手术治疗很难治愈瘫痪,需与药物联合治疗才可能取得较好的疗效。治疗 SCI 的药物种类很多,然而由于其副作用及其片面性,临床运用受到一定限制,且有些药物的作用机制不胜明了,需进一步研究。且有些药物在单一应用时收效甚微,那么可否通过加强其疗效降低副作用发挥协同作用,联合应用于临床中,有待进一步论证。而有的药物对外周神经系统的神经损伤有一定疗效,而由于难以透过血脑屏障及血神经屏障,在中枢神经系统中运用效果不佳,能否研究出新一代的药物既有神经修复功能又能在中枢神经系统中达到治疗剂量,值得我们进一步研究。相信随着脊髓损伤机制的不断阐明和治疗方法的不断深入,脊髓损伤的治疗将会出现一个崭新的局面。

### 参考文献(References)

- [1] Liu Fu-hai, Li Ze-bing. The Medicine Treatment of Spinal Cord Hurt [J]. Clinical Medical Journal of China, 2004, 11(5): 921
- [2] Panter SS, Gordon EL, Danielsson PE, et al. Alteration in extracellular amino- acids after traumatic spinal cord injury [J]. Ann Neurol, 1990, 27(1): 96
- [3] Gul S C elik SE, KalayciM, et al. Dose dependent neuroprotective effects of melation in on experim ental spinal cord injury in rats [J]. Surg Neurol, 2005, 64(4): 355-361
- [4] Braken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury, Results of the Third National Spinal Cord Injury. Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study, JAMA, 1997, 277(20):1597-1604
- [5] Wang Ai-min, Sun Hong-zheng, Du Quan-yin, et al. Effects of different myogenic 22,35kD neurotrophic factor levels on axonal regeneration in free peripheral nerve autografted into adult rats [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2002, 6(12):1770
- [6] Cao X ,Tang C, Luo Y. Effect of never growth factor on neuronal apoptosis after spinal cord injury in rat[J]. Chin J T raumatol, 2002, 5 (3):131-135
- [7] Liu Jun, Huang Ye, Lu Tian-run, Cao Xiao-jian, et al. The preliminary research of NGF packed with liposome crossing the blood-brain barrier[J]. Acta Univ Med Nangjing, 2008, 28(01): 024-027
- [8] Lipton SA, Stamler JS. Actions of redox relate congeners of nitricoxide at the NMD A receptor [J]. Neuro Pharmacology, 1994 , 33 (3): 1299-1308
- [9] Jiao Jie-jun, Du Bin. Drug treatment of spinal cord injury research [J]. China Pharmacy, 2009, 20(4):301
- [10] Zhang Ya-dong, Hou Shu-xun, Liu Ru-luo, et al. Effect of calmodulin inhibitor on spinal cord injury [J]. Chinese Journal of Surgery, 1998, 36(12):721
- [11] Nan Guo-xin, Li Ming. Research of the Valproic acid about the central nervous system after injury protection and repair [J]. Spinal Surg, 2007, 5(6):372
- [12] Cui SS, Yang CP, Bowen RC, et al. Valproic acid enhances axonal regeneration and recovery of motor function after sciatic never axotomy in adult rat[J]. Brain Res, 2003, 975(1-2): 229-236
- [13] Park JB, Yiu G, Kaneko S, et al. A TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors[J]. Neuron, 2005, 45(3):345-351
- [14] Nikulina E, Tidwell JL, Dai HN, et al. The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(23):8786-8790
- [15] Wang Li, Wu Ya-min, Liu Yuan, et al. Effect of neural stem cell and valproic acid on the repair of spinal cord injury in adult rats [J]. Trauma Surg, 2009; 11(2):159
- [16] Heneka MT, Gavriluk V, Landreth GE, et al. Noradrenergic depletion increases inflammatory responses in brain: effects on IkappaB and HPS70 expression [J]. J Neurochem, 2003, 85(2):387-398
- [17] Peng GS, Li G, TzengNS, et al. Valproate pretreatment protects dopam inergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia [J].Brain ResMol Brain Res, 2005, 134(1):162-169
- [18] Nikulina E, Tidwell JL, Dai HN, et al. The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery[J]. Proc Natl Acad Sic USA, 2004, 101(23):8786-8790
- [19] Mothe AJ, Tao CH. Proliferation, migration, and differentiation of endogenous ependymal region stem/progenitor cells following minimal spinal cord injury in the adult rat [J]. Neuroscience, 2005, 131 (1): 177-187